

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE MEDICINA

VALOR DIAGNÒSTIC DE LES LESIONS
MEDUL·LARS A LES SÍNDROMES
NEUROLÒGIQUES AÏLLADES

Autora: CARLA VERT i SOLER
Dirigit per : Dr. Xavier Montalban i Gairín
Dr. José Cáceres i Sirgo

TREBALL DE RECERCA
Programa de Doctorat, Diagnòstic per la Imatge
Convocatòria setembre 2010

El **Dr. XAVIER MONTALBAN i GAIRÍN**, Doctor en Medicina i Cirurgia per la Universitat Autònoma de Barcelona, Director Clínic de Neurociències a l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron i Director del Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEM-Cat)

FA CONSTAR,

que el treball titulat “VALOR DIAGNÒSTIC DE LES LESIONS MEDUL·LARS A LES SÍNDROMES NEUROLÒGIQUES AÏLLADES” ha estat realitzat sota la meua direcció per la llicenciada **CARLA VERT i SOLER**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Diagnòstic per la Imatge, a la convocatòria de setembre de 2010.

Barcelona, setembre de 2010.

RESUM:

Objectiu: Determinar la prevalença de lesions desmielinitzants a la medul·la espinal a les síndromes neurològiques aïllades (SNA), i el valor afegit de l'RM medul·lar en la demostració de disseminació en l'espai d'aquests pacients segons els criteris diagnòstics per l'esclerosi múltiple (EM) de McDonald 2005.

Pacients i mètodes: Des del novembre de 2006 al març de 2010, els pacients amb SNA van ser inclosos en un estudi prospectiu. Se'ls hi va practicar un estudi cerebral i medul·lar mitjançant RM amb finalitat diagnòstica durant els 3-5 mesos posteriors a l'inici dels símptomes. El protocol d'estudi per RM cerebral va incloure seqüències en eco d'espín convencionals ponderades en T1, i seqüències en eco d'espín ràpides de doble eco ponderades en T2, obtingudes en el pla transversal. Per l'estudi d'RM medul·lar, es van utilitzar seqüències en eco d'espín convencionals ponderades en T1, i seqüències en eco d'espín ràpides de doble eco ponderades en T2, obtingudes en el pla sagital.

Resultats: A l'estudi es van incloure 113 pacients (76 dones [69%], edat mitjana de 33 anys, rang 14-55 anys). Trenta pacients (26%) presentaven una neuritis òptica, 33 (29%) una síndrome de tronc, 36 (32%) síndrome medul·lar i 14 (12%) tenien una presentació clínica diferent (hemisfèrica, poliregional o una presentació topogràfica indeterminada).

L'RM medul·lar mostrava lesions focals en 53 pacients (47%). Aquesta prevalença variava depenent del tipus de SNA: 20% a les neuritis òptiques; 33% a les síndromes de tronc; 36% a les hemisfèriques, poliregionals o presentacions topogràfiques indeterminades; 86% a les síndromes medul·lars.

La prevalença global incloent només les síndromes no medul·lars era de 29%.

La demostració de disseminació en l'espai de les lesions desmielinitzants segons els criteris diagnòstics d'EM de McDonald 2005, considerant només les troballes de l'RM cerebral, van ser identificats en el 43% dels pacients. Aquest percentatge

s'incrementava només fins el 46% quan les troballes de l'RM medul·lar eren tingudes en compte.

A les SNA medul·lars, aquests criteris van ser identificats en un 47% a l'RM cerebral, incrementant fins al 53% quan les lesions medul·lars eren també valorades; en canvi, a les SNA no medul·lars, la demostració de disseminació en l'espai, s'incrementava del 26% al 29%. Només dos pacients (3%) amb una SNA no medul·lar i una RM cerebral normal van mostrar lesions medul·lars.

Conclusions: La realització d'RM medul·lar als pacients amb SNA té una escassa contribució en la demostració de disseminació en l'espai definida als criteris de McDonald 2005. Aquest baix rendiment diagnòstic de l'RM medul·lar, suggereix que aquesta prova no s'hauria de realitzar de manera rutinària per a l'estudi de pacients amb SNA no medul·lar, però es podria considerar quan les troballes cerebrals per RM no siguin concluent per a establir el diagnòstic d'EM segons els criteris de McDonald 2005.

INTRODUCCIÓ:

L'esclerosi múltiple (EM) és la malaltia neurològica més comuna entre els adults joves d'origen caucàsic. És dues vegades més freqüent en dones que en homes, entre els que sol tenir un inici més tardà i un pitjor pronòstic.

L'etiologia continua essent desconeguda, tot i que s'hi relacionen factors genètics i ambientals, com l'exposició a diferents patògens. Malgrat l'evidència d'un component genètic, els diferents estudis que s'han dut a terme per a identificar les regions cromosòmiques que determinen la susceptibilitat per a la malaltia han demostrat que l'únic *locus* associat de manera consistent és el complex major d'histocompatibilitat (CMH).

Entre els factors ambientals, l'exposició a agents infecciosos durant la infància i/o adolescència s'ha considerat un factor de risc important per al desenvolupament de la malaltia.

Anatomopatològicament, la lesió característica de l'EM es localitza predominantment a la substància blanca del sistema nerviós central (SNC), amb disposició perivenosa, tant al cervell com a la medul·la espinal. Es caracteritza per una infiltració de limfòcits i monòcits principalment, amb un grau variable de desmielinització, lesió axonal, pèrdua d'oligodendroglíocits i gliosi. Les cèl·lules immunitàries entren al SNC a través d'una barrera hematoencefàlica alterada. Malgrat que la substància blanca s'ha considerat sempre la principal diana del procés autoimmune, també és freqüent l'afecció de la substància gris, especialment cortical.

Encara que no s'ha demostrat formalment, l'EM es considera una malaltia de patogènia autoimmunitària on la mielina del SNC és atacada per cèl·lules T autoagressives.

El curs clínic és molt variable, i impossible de predir en casos individuals. Els símptomes de la malaltia generalment s'inicien al voltant dels 30-35 anys d'edat. La majoria dels pacients tenen un curs recurrent des de l'inici (EM remitent-recurrent, caracteritzada per brots recurrents amb recuperació completa o parcial entre els mateixos), sense progressió de la discapacitat neurològica entre brots. Amb el pas del temps aproximadament el 50% o més dels pacients amb aquesta presentació desenvolupen una fase de progressió contínua de la malaltia que pot ser independent

dels brots simptomàtics (EM secundàriament progressiva).

El primer episodi de la malaltia és freqüentment en forma de neuritis òptica unilateral, síndrome de tronc o mielitis incompleta. Aquestes presentacions són conegudes com a Síndromes Neurològiques Aïllades (SNA).

Al voltant d'un 15% dels malalts amb EM desenvolupen un empitjorament lentament progressiu des del moment del primer símptoma (EM primàriament progressiva). L'element essencial d'aquesta presentació és l'empitjorament continu amb fluctuacions però sense autèntics brots; és la forma clínica de més difícil diagnòstic degut a que el gradual empitjorament no segueix el clàssic patró que estableix la disseminació en el temps descrit en les formes recurrents d'EM. D'altra banda, aquesta forma primària progressiva s'inicia de forma més tardana (inici al voltant dels 40 anys), i no hi ha diferències tan evidents de la predominància femenina. Típicament es manifesta com una mielopatia crònica progressiva, encara que existeixen altres variants (atàxia progressiva, síndromes de tronc cerebral o alteracions cognitives).

Els criteris diagnòstics d'EM utilitzats clàssicament eren els proposats per Poser et al l'any 1983, que eren fonamentalment clínics; actualment la disponibilitat de tècniques paraclíniques d'alta sensibilitat en la identificació de lesions demielinitzants al SNC, com l'RM, que permet fer un diagnòstic més precoç, ha fet que els nous criteris diagnòstics proposats per McDonald et al l'any 2001, incorporin de forma explícita les troballes d'RM (1). Així els criteris diagnòstics de McDonald et al. admeten la possibilitat d'establir el diagnòstic d'EM en pacients amb un únic episodi clínic quan es demostra per RM la presència de lesions desmielinitzants al SNC disseminades en espai i temps. A la primera versió d'aquests criteris quedava una mica confús el paper de l'RM medul·lar en la demostració de disseminació lesional en l'espai, paper que va ser aclarit en la nova versió dels criteris publicada el 2005 (**Taula 1**).

Taula 1: Criteris d'RM per a la disseminació en l'espai (McDonald 2005)

Presència a l'RM cerebral de tres o més dels següents criteris:

- 1) ≥ 9 lesions al T2 o ≥ 1 lesió amb realç després de l'administració de Gd.
- 2) ≥ 3 lesions periventriculars.
- 3) ≥ 1 lesió juxtacortical.
- 4) ≥ 1 lesió de fossa posterior

Contribució de l'RM medul·lar:

- Una lesió a la medul·la espinal pot ser considerada equivalent a una lesió infratentorial;
- Una lesió espinal que realci amb gadolini és equivalent a una lesió cerebral que realci amb gadolini;
- Una lesió espinal pot contribuir, afegida a les lesions cerebrals, a assolir el número requerit de lesions en T2.

OBJECTIU:

L'estudi medul·lar mitjançant RM per al diagnòstic inicial de pacients amb SNA es realitza de forma rutinària a molts centres, sobretot degut a la disponibilitat i millores tècniques, que permeten la visualització de la totalitat de la medul·la espinal amb temps d'adquisició relativament curts. Aquest estudi és essencial quan la SNA es presenta amb clínica medul·lar per a excloure altres patologies, però el valor diagnòstic en pacients amb SNA no medul·lar no ha estat estudiat de manera sistemàtica (7).

L'objectiu del nostre estudi és determinar la prevalença de lesions desmielinitzants a la medul·la espinal als pacients amb SNA avaluant el valor diagnòstic afegit de l'RM medul·lar a l'RM cerebral en la demostració de disseminació en l'espai de les lesions desmielinitzants segons els criteris de McDonald 2005.

PACIENTS I MÈTODES:

Població a estudi:

Des del novembre de 2006 al març de 2010, els pacients amb una SNA van ser inclosos de forma consecutiva en un estudi observacional prospectiu, realitzat al nostre centre. Els criteris d'inclusió van ser: (1) SNA suggestiva d'episodi de desmielinització del SNC amb afectació del nervi òptic, tronc encefàlic, medul·la espinal o una altra topografia no atribuïble a altres patologies; (2) edat major de 14 anys i menor de 50 ; (3) obtenció d'un estudi d'RM als tres-cinc mesos de l'inici dels símptomes seguint un protocol estandaritzat que incloïa seqüències per a l'estudi cerebral i medul·lar.

Tots els malalts van ser avaluats clínicament per neuròlegs amb experiència en EM, que els classificaren en funció del tipus d'SNA: neuritis òptica, síndrome de tronc,

síndrome medul·lar i altres topografies (síndromes hemisfèriques, poliregionals o indeterminat)

Mètodes:

Tipus d'RM: L'estudi cerebral i medul·lar es va realitzar a una RM de 1.5 o 3.0 Tesles.

Per als estudis cerebrals es van obtenir a tots els pacients les següents seqüències:

1) Seqüències fast SE ponderades en T2 d'eco doble (curt i llarg) [2600-3750/14-98 (TR/TE)]; i 2) seqüències SE ponderades en T1 [450-600/12-17]. Per a ambdues seqüències es van utilitzar 46 talls transversals contigus de 3mm. de gruix que cobrien tot el cervell, una matriu de 192 x 256 i un camp de visió de 192 x 250mm. A tots els pacients en els que es van identificar lesions focals de probable origen desmielinitzant a les seqüències T2 de doble eco, se'ls hi va repetir la seqüència T1 5-15 minuts després de l'administració intravenosa de contrast paramagnètic a una dosi de 0.1mmol/kg.

Posteriorment a l'estudi cerebral es va practicar un estudi medul·lar mitjançant seqüències fast SE ponderades en T2 d'eco doble (curt i llarg) [2700-4400/6-99 (TR/TE)]; i seqüències SE ponderades en T1 [450/9-13]. Aquestes seqüències es van obtenir en el pla sagital amb talls contigus de 3mm. de gruix, amb una matriu de 288-320 x 320-512 i un camp de visió de 280-230mm.

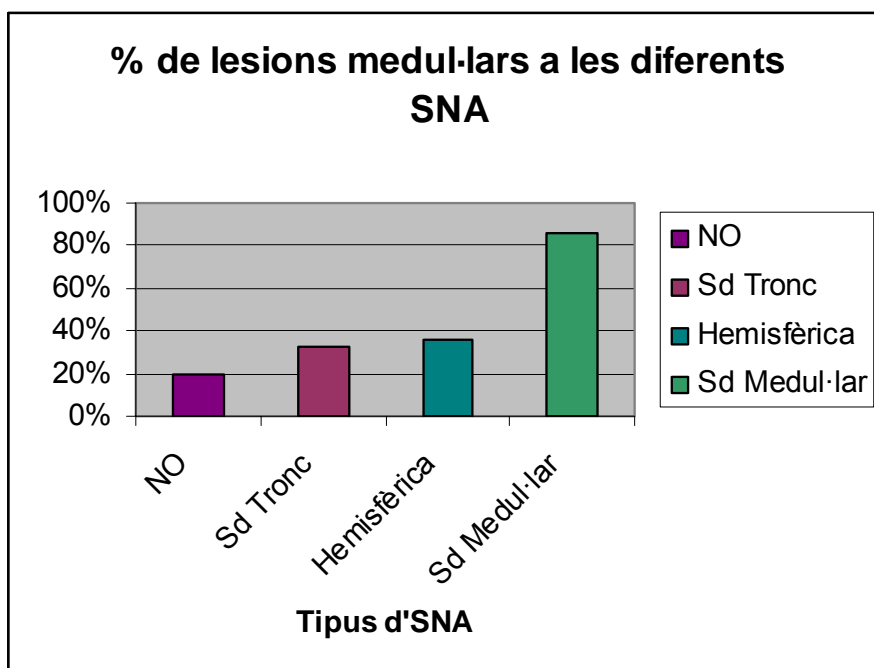
Anàlisi de dades:

Tres neuroradiòlegs amb experiència en el diagnòstic per RM de l'EM, van avaluar inicialment la presència i característiques de lesions focals al teixit cerebral aplicant els criteris de disseminació en l'espai (criteris de Barkhof-Tintoré) inclosos als criteris de McDonald 2005. Aquesta primera avaluació es va dur a terme amb finalitat diagnòstica i amb coneixement del tipus d'SNA. Posteriorment els mateixos neuroradiòlegs van avaluar amb desconeixement de les dades clíniques la presència, número (de zero a més de cinc) i localització (cervical, dorsal i cervicodorsal) de lesions de característiques desmielinitzants a les seqüències ponderades en T2 de doble eco. Posteriorment es van aplicar els criteris de Barkhof-Tintoré per a la demostració de disseminació en l'espai utilitzant tant les troballes de l'estudi d'RM cerebral com els de l'RM medul·lar.

RESULTATS:

Es van incloure a l'estudi 113 pacients (76 dones [69%], edat mitjana de 33 anys, rang 14-55 anys). Trenta pacients (26%) presentaven una neuritis òptica, 33 (29%) una síndrome de tronc, 36 (32%) una síndrome medul·lar i 14 (12%) tenien una presentació clínica diferent (hemisfèrica, poliregional o una presentació topogràfica indeterminada).

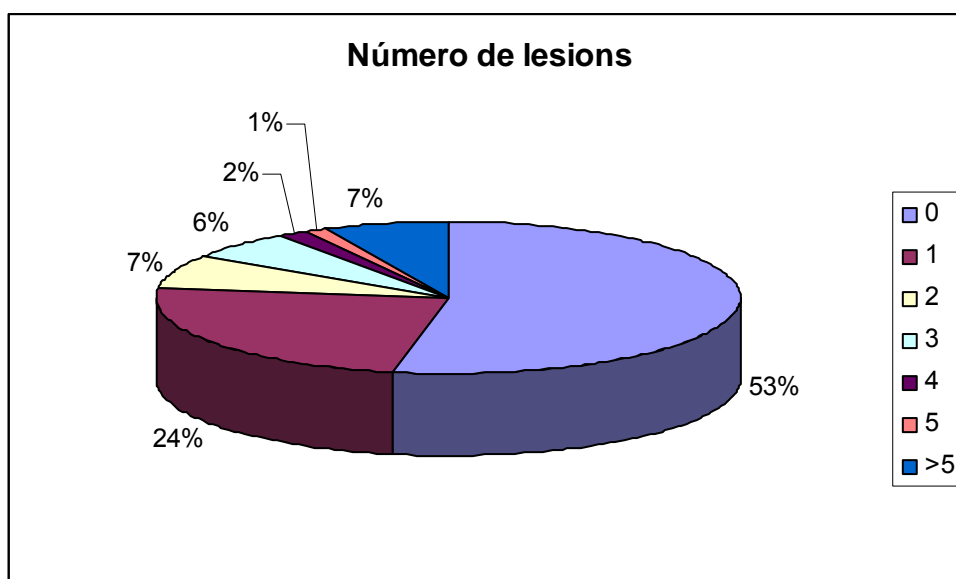
L'RM medul·lar mostrava lesions focals en 53 pacients (47%). Aquesta prevalença variava depenent del tipus de SNA: 20% a les neuritis òptiques; 33% a les síndromes de tronc; 36% a les hemisfèriques, poliregionals o presentacions topogràfiques indeterminades; 86% a les síndromes medul·lars (**Gràfic 1**).



Gràfic 1: Percentatge de lesions medul·lars a les diferents SNA.

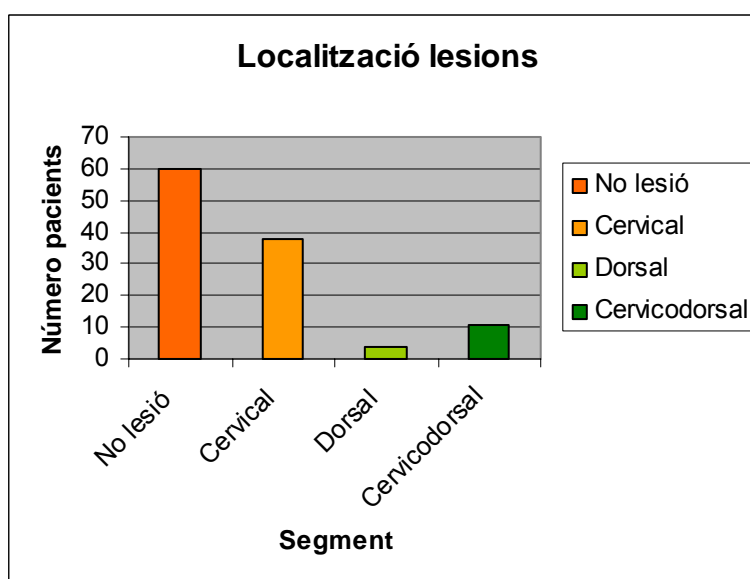
La prevalença global incloent només les síndromes no medul·lars era de 29%.

Hi havia 60 pacients sense cap lesió medul·lar (53,1%), 27 pacients amb una lesió (23,9%), vuit pacients amb dues lesions (7,1%), set pacients amb tres lesions (6,2%), dos pacients amb quatre lesions (1,8%), un pacient amb cinc lesions (0,9%) i vuit pacients amb més de cinc lesions (7,1%) (**Gràfic 2**).



Gràfic 2: Número de lesions medul·lars

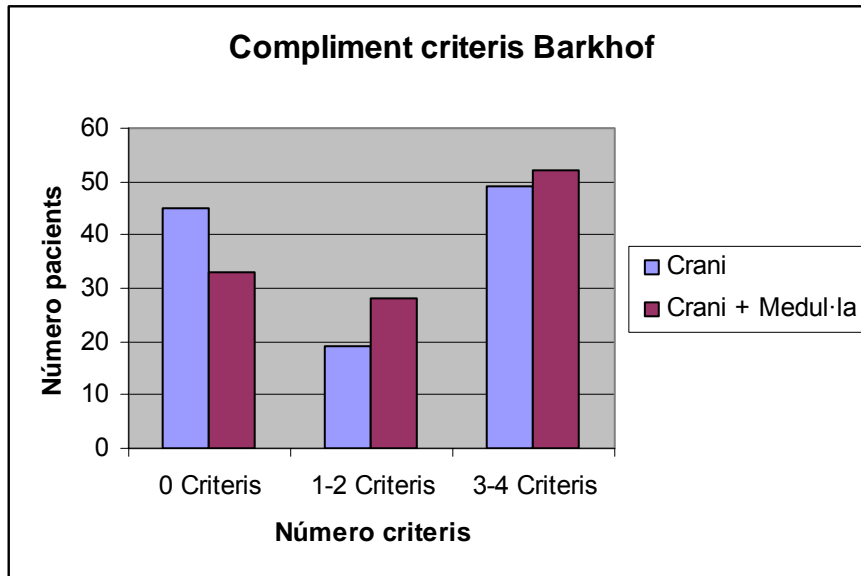
Les lesions tenien una localització al segment cervical a 38 pacients (71,6%), al segment cervicodorsal a 11 pacients (20,7%), i únicament a quatre pacients (7,5%) les lesions tenien una localització exclusivament dorsal (**Gràfic 3**).



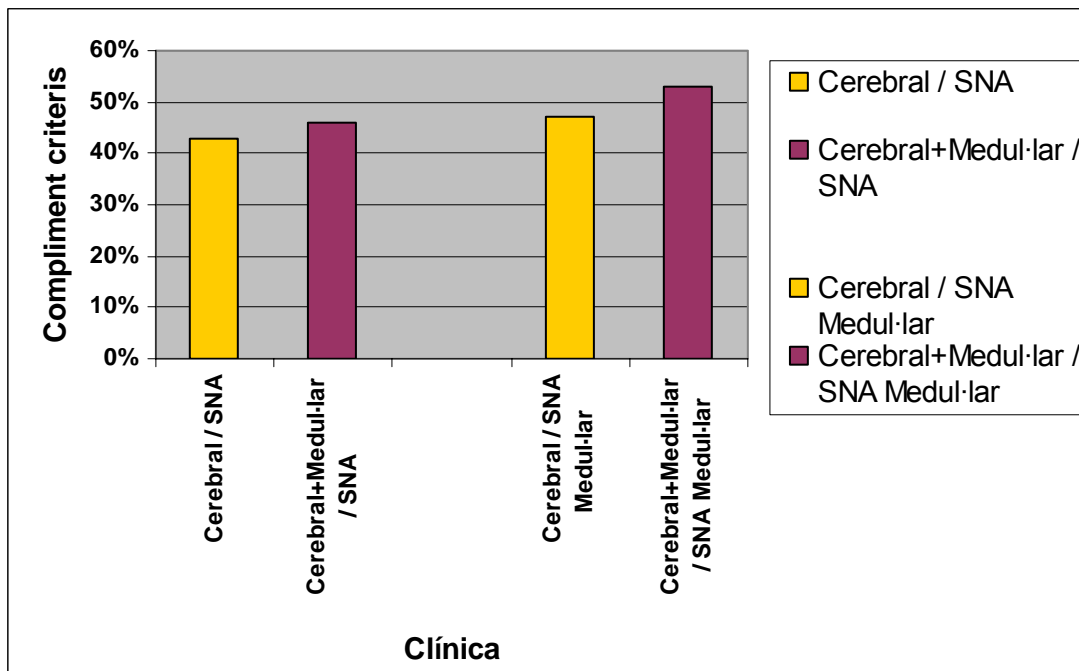
Gràfic 3: Localització de les lesions medul·lars.

La demostració de disseminació en l'espai de les lesions desmielinitzants, segons els criteris diagnòstics d'EM de McDonald 2005, considerant només les troballes de l'RM cerebral (com a mínim tres criteris de Barkhof-Tintoré), van ser

identificats en el 43% dels pacients. Aquest percentatge s'incrementava només fins el 46% quan les troballes de l'RM medul·lar eren tingudes en compte (**Figura 1**). A les SNA medul·lars, aquests criteris van ser identificats en un 47% a l'RM cerebral, incrementant-se fins el 53% quan les lesions medul·lars eren també valorades; en canvi, a les SNA no medul·lars, la demostració de disseminació en l'espai s'incrementava del 26% al 29%. Només dos pacients (3%) amb una SNA no medul·lar i una RM cerebral normal van mostrar lesions medul·lars (**figura 2**) (**Gràfic 4 i 5**).

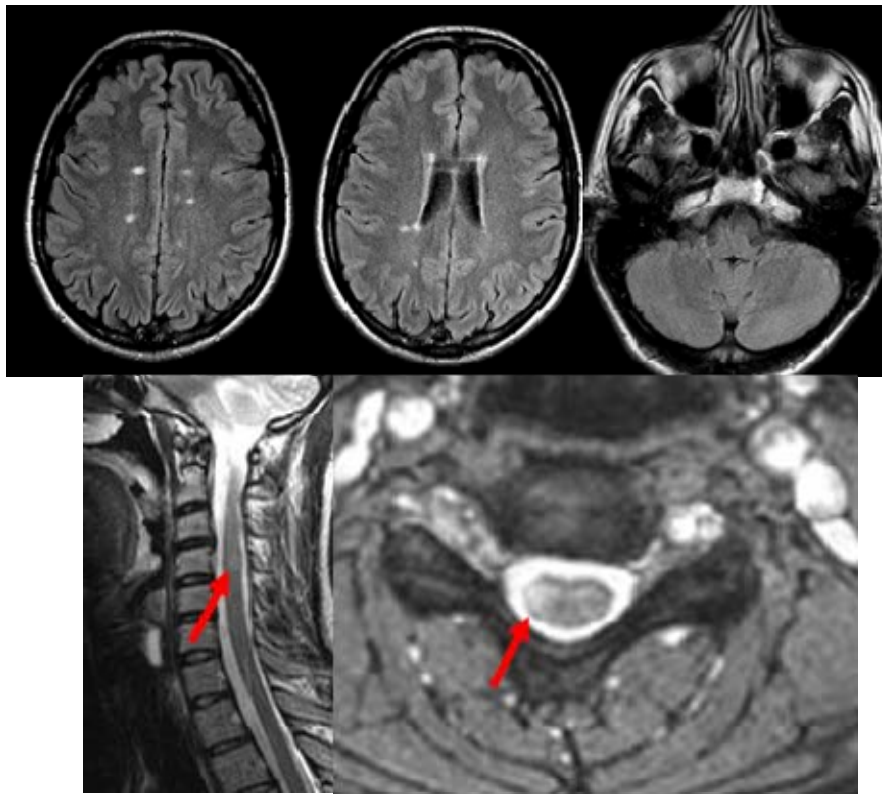


Gràfic 4: Compliment número de criteris de Barkhof



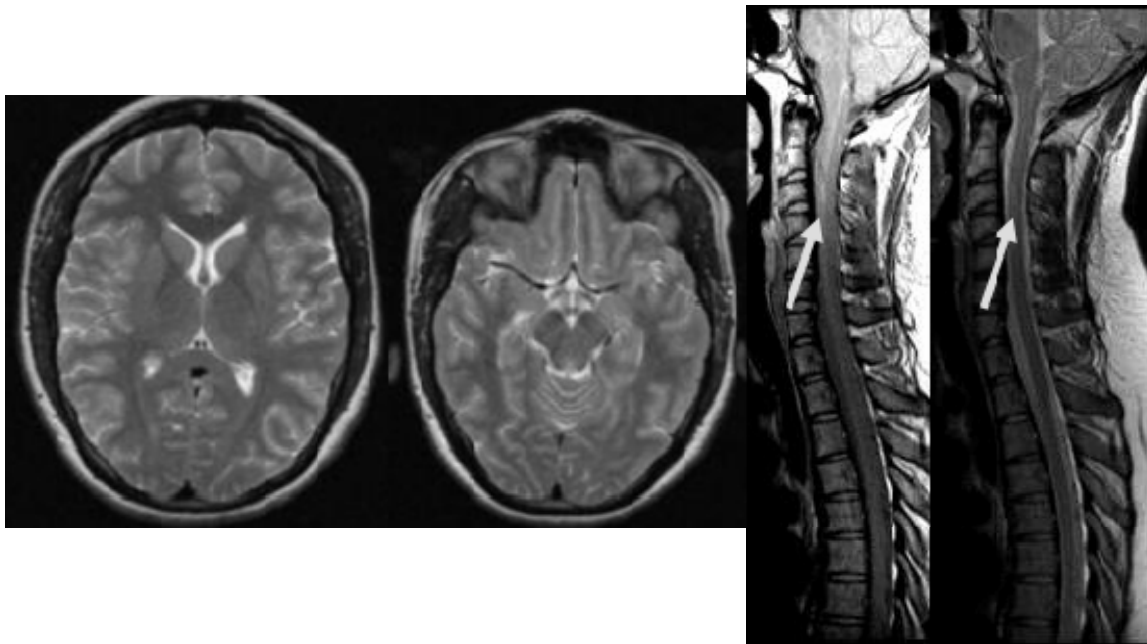
Gràfic 5: Compliment criteris de Barkhof en funció de la clínica.

Figura 1:



Pacient de 31 anys amb més de nou lesions supratentorials i més de tres lesions periventriculars (compliment de 2 criteris de Barkhof), amb una lesió medul·lar. Valorant la lesió medul·lar com a lesió infratentorial passaria a complir 3 criteris.

Figura 2:



Pacient amb clínica de neuritis òptica amb RM cranial normal i lesió desmielinitzant medul·lar cervical.

DISCUSSIÓ:

Diferents estudis han demostrat una elevada prevalença de lesions desmielinitzants subclíniques a l'RM cerebral en pacients que presenten una SNA, que pot variar en funció del seu tipus (50-85%) (9). La detecció d'aquestes lesions subclíniques pot permetre, segons els criteris diagnòstics de McDonald, establir de forma precoç el diagnòstic d'EM, i a més a més seleccionar els malalts que requereixen l'inici de tractaments immunomoduladors, els quals han demostrat certa eficàcia per tal de reduir nous episodis clínics i probablement la discapacitat neurològica futura.

D'altra banda, hi ha pocs estudis on es faci referència a la prevalença de lesions medul·lars en aquests pacients.

Hi ha una elevada prevalença de lesions medul·lars als pacients amb EM establerta (74-85%) (5) (4). Aquesta prevalença és molt menor als pacients amb SNA (30-40%) (2), especialment si no tenen clínica medul·lar, no quedant ben establert el valor afegit de l'RM medul·lar per al diagnòstic precoç d'EM.

Malgrat tot, un estudi va concloure que la repercussió d'incloure l'estudi medul·lar entre aquests pacients va ser mínima. Fins i tot considerant una única lesió focal o la presència d'anomalies medul·lars difuses suggestives d'EM, el diagnòstic final no es veia modificat en la majoria dels casos(4).

Alguns estudis consideren que per al diagnòstic d'EM (sense fer referència a les SNA) sense clínica medul·lar, l'RM medul·lar de rutina no estaria indicada. Quan els resultats no són concluent (negatiu amb alta sospita clínica o no concluent amb lesions vasculars), l'RM medul·lar seria recomanable. També estaria indicada en casos amb clínica medul·lar. Estudis medul·lars seriat de rutina no estarien indicats per l'escassa quantitat de lesions medul·lars de nova aparició en relació a les cerebrals(2).

Nosaltres vam estudiar la prevalença de lesions desmielinitzants a la medul·la espinal entre pacients amb SNA avaluant el valor diagnòstic afegit de l'RM medul·lar, valorant la diferència en el compliment dels criteris de Barkhof-Tintoré quan les lesions medul·lars eren tingudes en compte, demostrant la disseminació en l'espai d'aquests pacients. Els resultats més rellevants del nostre estudi serien l'escàs increment en el compliment d'aquests criteris quan les lesions medul·lars eren valorades. Entre aquests pacients, diferenciant entre el tipus de SNA, l'increment seria major entre els que presentaven una SNA medul·lar.

Les limitacions del nostre estudi van ser, per una banda, no utilitzar la mateixa

RM per a realitzar totes les exploracions (es van utilitzar dues RM, d'1.5 i 3.0 T). Aquest fet podria disminuir la sensibilitat de l'estudi degut a que l'RM de 3.0 T té una major sensibilitat per a la detecció de lesions medul·lars que la d'1.5 T .

D'altra banda no disposàvem d'estudi medul·lar complet de tots els pacients degut a que els segments distals no van ser inclosos en una baixa proporció d'aquests. Creiem que aquest punt no altera el resultat final de l'estudi perquè la majoria de lesions medul·lars afecten el segment cervical o dorsal superior, que van ser inclosos a tots els estudis.

CONCLUSIONS:

La realització d'RM medul·lar als pacients amb SNA té una escassa contribució en la demostració de disseminació en l'espai definida als criteris de McDonald 2005. Aquest baix rendiment diagnòstic de l'RM medul·lar suggereix que aquesta prova no s'hauria de realitzar de manera rutinària per a l'estudi de pacients amb SNA no medul·lar, però es podria considerar quan les troballes cerebrals per RM no siguin concluent per a establir el diagnòstic d'EM segons els criteris de McDonald 2005.

BIBLIOGRAFIA:

1. **Montalban X, Tintoré M, Swanton J, et al.** MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 74: 1-1.
2. **Lycklama G, Thompson A, Filippi M, et al.** Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2003; 2: 555-62.
3. **O’Riordan JI, Losseff NA, Phathouros C, et al.** Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 353-357.
4. **Lycklama GJ, Uitdehaag BMJ, Bergers E, et al.** Spinal cord magnetic resonance imaging in suspected multiple sclerosis. *Eur. Radiol.* 2000; 10: 368-376.
5. **Bot JC, Barkhof F, Polman CH, et al.** Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: Added value of spinal MRI examination. *Neurology* 2004; 62: 226-233.
6. **Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, et al.** Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. *Brain* 1996; 119: 709-714.
7. **Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, et al.** Spinal cord MRI in clinically isolated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1577-1580.
8. **Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, et al.** Isolated demyelinating syndromes: Comparision of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 702-706.
9. **Tintoré M, Rovira A, Rio J, et al.** Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005; 57: 210-215.
10. **Tintoré M, Rovira A, Rio J, et al.** Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008; 70: 1079-1083.
11. **Fisniku LK, Brex PA, Altmann D, et al.** Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808-817.